Die Hyperlipidämie als Risikofaktor der Herzinfarktgenese

Gerhard Liebl

1972

Aus der Intensivstation an der medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Landshut
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Landes

Die Hyperlipidämie
als Risikofaktor der Herzinfarktgenese

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Liebl
aus
Landshut

Jahr 1972

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. G. Landes
Mitberichterstatter:	Professor Dr. G. Fruhmann
Dekan:	Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27. 6. 1972

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Professor Dr. G. Lardas

Mitberichterstatter: Professor Dr. G. Trumann

Dekan: Professor Dr. V. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 1972

DIE HYPERLIPIDÄMIE ALS RISIKOFAKTOR DER HERZINFARKTGENESE

A) Allgemeiner Teil:

Überblick über die Literatur zu diesem Thema

I) Problematik des Koronarinfarkts

II) Pathologisch - anatomische Vorbemerkungen

III) Physiologie und Biochemie der Serumlipide

1) Die klinische Bedeutung der Serumlipide

a) Die chemischen Fraktionen

b) Die Hyperlipidämie

2) Hämatologische Veränderungen bei Fettzufuhr

a) Veränderungen des Blutorgans

b) Einwirkungen auf die zellulären Bestandteile des Blutes

c) Beeinflussung plasmatischer Faktoren

aa) Gerinnungsfördernde Komponenten

bb) Gerinnungshemmende Faktoren

cc) Fibrinolytische Faktoren

3) Die Bedeutung der Blutfette für die Atherogenese

4) Polyensäuren und ihr Einfluss auf die Blutfette

IV) Einflüsse der Lebensweise auf das Infarktrisiko

1) Ernährung

a) Erhöhter Fettanteil in der Nahrung

b) Erhöhter Kalorienkonsum

2) Nikotin

3) Bewegungsarmut

4) Psychischer Stress

V) Einflüsse von Krankheiten auf das Infarktrisiko

1) Hypertonie

2) Diabetes mellitus

3) Gicht

B) Spezieller Teil:

Eigene Messergebnisse von Lipidwerten bei Normalpersonen und Infarktpatienten und statistische Tabellen

I) Die Blutfette und ihre Bestimmungsmethoden

II) Bestimmung von Normalwerten und Vergleich mit Normalwerten der Literatur

III) Blutfette und Koronarinfarkt: Serumfettbestimmungen bei Infarktpatienten

1) Gesamtlipide

2) Cholesterin

3) Triglyceride

4) Phospholipide

IV) Sonstige Befunde bei Infarktpatienten

1) Begleiterkrankungen der Infarktpatienten

2) Adipöse Patienten

3) Anteil der Raucher

4) Reinfarkte

5) Psychischer Stress

V) Besprechung der Ergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen der Literatur

1) Verursachende Faktoren der Infarktgenese

a) Hypertonie

b) Diabetes mellitus

c) Körpergewicht

d) Raucher

e) Gicht

2) Hyperlipidämie und Herzinfarkt

a) Gesamtlipide

b) Cholesterin

c) Triglyceride

d) Phospholipide

C) Zusammenfassung

D) Schrifttum

A) Allgemeiner Teil: Überblick über die Literatur zu diesem Thema

I) Problematik des Koronarinfarkts

Es gibt kaum ein Krankheitsbild, dessen epidemiologische Bedeutung und Bewertung sich so gewandelt hat wie der "Herzschlag" oder Myokardinfarkt. Während es sich vor Jahrzehnten noch um eine als Schicksal hingenommene natürliche und dem entsprechenden Alter adäquate plötzliche Todesursache ohne Heilungschancen, aber auch praktisch ohne Heilungsbestrebungen handelte, ist diese Erkrankung heute nicht zuletzt durch seine stets steigende Zunahme und durch seine Präcipation in immer niedrigere Altersstufen mehr denn je ins Licht der Öffentlichkeit gerückt.(4,25,45,47)
Wenn auch die Pathogenese und Ätiologie des Herzinfarkts trotz ausgedehnter biochemischer, klinischer und epidemiologischer Studien bis heute noch weitgehend ungeklärt ist, ist man sich doch allgemein darüber einig, daß nicht ein einziger Faktor, sondern ein "Ursachenbündel" für das Auftreten eines Herzinfarkts verantwortlich ist. Inwieweit bei dieser Polyätiologie des Myokardinfarkts die Hyperlipidämie eine Rolle spielt, ist Thema dieser Arbeit.

II) Pathologisch - anatomische Vorbemerkungen

Rein pathologisch - anatomisch betrachtet, handelt es sich beim Myokardinfarkt um eine Gewebsnekrose, die bedingt ist durch eine lokal verminderte, bzw. völlig fehlende Sauerstoffzufuhr, also eine Ischämie des Herzmuskels. Diese verminderte oder ganz zum Stillstand gekommene Sauerstoffversorgung des Myokards kann verschiedene Ursachen haben. Neben einer Anämie oder Hypoxie, sowie einer Hyperthyreose oder Herzhypertrophie, die beide einen erhöhten Sauerstoffbedarf zur Folge haben, ist vor allem die Einengung des Gefäßlumens der entscheidende Faktor der Infarktgenese.
Dabei spielen wiederum die Koronarthrombose (in ca. 40 % der Fälle) und die Sklerose der Koronargefäße, die in den meisten Fällen ja Ursache der Koronarthrombosen ist, (in ca. 98 % der Fälle) die hauptsächlichsten Rollen (101).
Es ist daher sicher, daß der Koronarverschluß, dessen Folge definitionsgemäß der Myokardinfarkt ist, nur selten andere Ursachen ohne anatomische Wandveränderungen der Koronarien hat (85,88). Silber und Katz (85) geben sogar an, daß die Koronarsklerose in 95 % aller Fälle die Infarktursache darstellt und daß sie für 90 % aller

Koronarthrombosen verantwortlich ist. Da nun aber die Koronarsklerose eine besondere Lokalisation der Arteriosklerose darstellt, sind die vielfachen Faktoren, die bei der Arteriosklerose entstehung mitwirken (86), auch für die Entstehung des Myokardinfarkts von großer Bedeutung.
Die Atherosklerose ist eine Erkrankung von Intima und Media der großen und mittleren Arterien. Charakteristisch ist dabei das gleichzeitige Vorkommen von zwei Hauptläsionen: der mit Lipiden angereicherten "Plaques" einerseits und der fibrinösen Verdikkung andererseits. Die Ablagerung von Cholesterin, Neutralfetten und Lipoiden in den atheromatösen Herden, die als Vorstadium der eigentlichen Sklerose vorausgeht, läßt also den vernünftigen Schluß zu, daß Störungen des Fettstoffwechsels in irgendeiner Form in der Genese der Arteriosklerose eine dominierende Rolle spielen.
Neben den eigentlichen atherosklerotischen Stenosen sind es wie oben erwähnt oft noch die Thrombosen, die zum vollständigen Gefäßverschluß führen. Der Einfluß von Blutfetten auf akut thrombotische Ereignisse muß daher ebenfalls diskutiert werden.

III) Physiologie und Biochemie der Serumlipide

1) Die klinische Bedeutung der Serumlipide

a) Die chemischen Fraktionen

Der Kliniker verlangt von seinem Labor üblicherweise die Bestimmung der Gesamtlipide, des Cholesterins, der Triglyceride und der Phospholipide. Der Bestimmung voraus geht eine Destruktion der im Nativzustand vorliegenden Lipid - Eiweiß - Komplexe oder Lipoproteide. Diese Vehikel, bei denen wir unter anderem - Lipoproteide,- Lipoproteide und Chylomikronen unterscheiden, dienen dem Lipidtronsport innerhalb des Organismus, da die primär wässrige Phase im Intra- und Extrazellulärraum sowie im Intravasalraum keine echte Lösung zuläßt.
Es wäre also aufschlußreicher, Auskunft über die Konzentration der einzelnen lipoproteidklassen zu erhalten. Es sind teils historische, vorwiegend aber methodische Gründe, weshalb man sich für den Routinebetrieb auch heute mit den oben erwähnten chemischen Fraktionen begnügt: Quantitative Lipoproteidbestimmungen sind viel zu aufwendig.

Die relative Konstanz im Lipidmuster der einzelnen Transportvehikel gestattet jedoch approximative Rückschlüsse aus den chemischen Fraktionen auf die vorhandenen Moleküle.
Nach den Empfehlungen einer Nomenklaturkommission unterscheiden wir bei einer Erhöhung der Serumlipide je nach der jeweils betroffenen Fraktion eine Hypercholesterinämie, eine Hyperphosphatidämie, eine Hyperlipämie (= Hypertriglyceridämie) und eine allgemeine Hyperlipidämie (= Hyperlipoproteidämie). Die Frage der Konzentration der einzelnen chemischen Komponenten ist die Grundlage der Definition einer Hyperlipidämie. Sie ist grundsätzlich nur auf der Basis statistischer Kriterien möglich und setzt die Untersuchung einer möglichst unausgewählten Stichprobe voraus. Es ist vorweggenommen, daß die statistisch definierten Limiten nicht mit den heute als prognostisch wünschenswerten Grenzen übereinstimmen können.

b) Die Hyperlipidämie

Die heute weitaus häufigste und fur die Praxis wichtigste Störung des Fett - Transports und damit der Serumlipidkonzentration in irgendeiner Form ist die Hyperlipidämie. Beim Mann ist sie in einer Prävalenz von ca. 10 - 15 % zu finden (28).
Man unterscheidet dabei zwei Formen von Hyperlipidämien:
1) Die primäre oder essentielle Hyperlipidämie.
Die Gesamtlipide zeigen dabei erhöhte Werte. Diese Form der Hyperlipidämie kann Kohlenhydrat - induzierbar (endogen), Fett - induzierbar (exogen) oder kalorisch (Fett und Kohlenhydrat) induzierbar sein. Es können dabei sowohl Cholesterin als auch Triglyceride oder beide zusammen vermehrt sein.
2) Die sekundäre oder symptomatische Hyperlipidämie.
Sie kann auftreten im Gefolge von Fettsucht, Diabetes mellitus, nephrotischem Syndrom, biliärer Leberzirrhose, Hypothyreose, Pankreatitis, Alkoholabusus und Glykogenspeicherkrankheiten. Dabei sind je nach Krankheitsbild die einzelnen Lipidfraktionen unterschiedlich vermehrt.

2) Hämatologische Veränderungen bei Fettzufuhr

a) Veränderungen des Blutorgans

Unter den möglichen Einwirkungen von Fettbelastungen auf das Blutorgan als Ganzes stehen Veränderungen des physikalischen Verhaltens an erster Stelle. Die Blutviskosität wurde mehr-

fach untersucht (88,67). Jedoch sind die Veränderungen anscheinend nicht einheitlich. Die Suspensionsstabilität des Blutes ist eine in neuerer Zeit zunehmend beachtete Eigenschaft des Blutes. Bei Störungen der Suspensionsstabilität neigt das Blut zu Erythrozytenverklumpungen, dem "Blood - sludge" - Phänomen, was entsprechend ungünstige Auswirkungen auf die Blutströmung bis zum Strömungsstillstand zur Folge haben kann. Die Bildung intravasaler Aggregate von Erythrozyten nach peroraler Fettzufuhr ist bekannt (18,37). Die Bedeutung des "blood - Sludging" für die Pathogenese von Thrombose und Atherosklerose scheint noch nicht genügend gesichert. Jedoch ist eine Rückwirkung auf die Blutzirkulation als wahrscheinlich anzunehmen. So ist immerhin während der postprandialen Hyperlipidämie eine signifikante Abnahme der Stromstärke und der Sauerstoffextraktion des Koronarblutes nachgewiesen worden (72).

b) Einwirkungen auf die zellulären Bestandteile des Blutes. Zu erwarten sind Einwirkungen auf alle Blutzellreihen, wenn auch bisher nur sehr wenige spezielle Befunde vorliegen. An den Erythrozyten können Lysolezithin, Lysokephalin, höhere Fettsäuren oder synthetische Netzmittel Hämolysen hervorrufen (98). Bei chronischer Zufuhr sind im Rahmen des sogenannten "Überladungssyndroms" Blutschäden, vor allem auch Anämien gut bekannt (96). Witte fand eine signifikante Vermehrung der Blutbasophilen nach Fettinfusionen (97). Die Basophilen enthalten bekanntlich Heparin, dessen Mitwirkung bei der Fettklärung angenommen wird. Man könnte postulieren, daß durch einen erhöhten Lipidspiegel im Blut ein Reiz auf die Basophilen ausgeübt wird, der mit einer gesteigerten Ausschwemmung dieser Zellen beantwortet wird. Bei den Thrombozyten wurde nach Fettinfusionen ein signifikanter Abfall der Plättchenzahlen gefunden, am stärksten 2 Stunden nach Infusionsende. Daß es sich hierbei wahrscheinlich nicht um ein mechanisches Abfangen der Plättchen durch Fett - Tröpfchen im Blut handelt, geht daraus hervor, daß der Plättchenabfall nicht mit dem Höhepunkt der Hyperlipidämie zusammenfällt (68). Inwieweit der Plättchenabfall als Hinweis auf einen Verbrauch von Thrombozyten durch eine aktivierte Blutgerinnung gelten kann, scheint immer noch nicht entschieden zu sein.

c) Beeinflussung plasmatischer Faktoren

Soweit die plasmatischen Veränderungen das Gerinnungssystem betreffen, unterscheiden wir gerinnungsfördernde, gerinnungshemmende und fibrinolytische Faktoren und Reaktionen.

aa) Die gerinnungsfördernden Komponenten kann man mit sogenannten Globalmethoden bestimmen, bei denen die Gerinnungstendenz des gesamten Blutes erfaßt wird. Bei der Rekalzifizierungszeit fanden Witte und Dirnberger (98) eine Tendenz zur Beschleunigung der Blutgerinnung, die 2 Stunden nach Ende der Fettinfusion statistisch zu sichern war.

Schon 1934 untersuchte Schrade (82) unter Bürger den Einfluß der alimentären Lipämie auf die Vollblutgerinnungszeit. Auf dem Höhepunkt der postresorptiven Hyperlipidämie zeigte sich die Gerinnungszeit um 80 - 100 sec (durchschnittlich 35,5 % gegenüber dem Nüchternwert) verkürzt. Das Maximum der lipämischen Trübung und die größte Gerinnungszeitverkürzung lag zwischen der 3. und 5. Stunde.

Unter den Spezialmethoden findet sich ein eindrucksvoller konstanter Befund, die starke Verkürzung der sogenannten "Stypvenzeit" nach Fettzufuhr. Hierbei handelt es sich um eine Reklazifizierungszeit von plättchenarmen Plasma nach Vorinkubation mit Stypven, dem Schlangengift der Russelviper. Diese signifikante Gerinnungsbeschleunigung entspricht etwa dem Grad der Hyperlipidämie, hält aber nur eine signifikant kürzere Zeit an (96). Sie beruht auf einer Vermehrung von Phospholipoiden im Plasma, die entsprechend dem lipoiden Plättchenfaktor III Bestandteil des Blutthromboplastins werden können. Das Schlangengift steuert zur Reaktion eine proteolytische Komponente bei, die in Verbindung mit Kofaktoren Prothrombin aktiviert (50,21).

bb) Unter den gerinnungshemmenden Faktoren verdient das Heparinantithrombin wegen der Beziehungen zwischen Heparin und Fettklärung besondere Beachtung.

Witte fand eine Vermehrung des Thrombininhibitors, deren Maximum am Ende der Fettinfusion lag (96). Mann kann also den isolierten Anstieg des Heparinantithrombins auf die Fettzufuhr beziehen und mit Vorsicht als vermehrte Heparinfreisetzung werten.

cc) Was die fibrinolytischen Faktoren betrifft, so ist nach peroraler Fettzufuhr eine Hemmung der Fibrinolyse mit verschiedenen Methoden bereits mehrfach nachgewiesen worden (98, 18, 49, 93). Der Hemmeffekt wird wahrscheinlich von Lipoproteinen ausgeübt (3), wobei die genaue Identifizierung des hemmenden Faktors und seines Wirkungsmechanismus noch aussteht.

3) Die Bedeutung der Blutfette für die Atherogenese

Gehen auch die Ansichten über die primäre Läsion bei der Arteriosklerose noch weitgehend auseinander, so ist doch sicher, daß unter den zahlreichen Faktoren, die den atherosklerotischen Prozess beeinflussen, die Lipide, bzw. die Liproteide besonders wichtig sind. Während der Fett - Transport im Blut im Großen und Ganzen geklärt ist, konnte die Frage, wie sich die Fetteinschleusung in die Gefäßwand vollzieht, bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Untersuchungen mit markierten Lipiden, vor allem mit ^{14}C - Cholesterin haben gezeigt, daß bereits physiologischerweise ein Übertritt von Lipiden in die Gefäßintima stattfindet, wenngleich dieser Austausch auch langsamer als in anderen Organen erfolgt (7.94). Daß die Lipoproteide im Kapillarbereich das Endothel - Filter zu passieren vermögen, ist durch ihren Nachweis in der Lymphe verschiedener Organe gesichert. Es erscheint jedoch nicht zulässig, die am Kapillarendothel gefundenen Permeabilitätseigenschaften ohne weiteres auf das Endothel der großen Arterien zu übertragen.

Auf den hohen Fettgehalt atherosklerotischer Gefäße hat wahrscheinlich zuerst Virchow (91) aufmerksam gemacht. Cholesterinanalysen wurden erstmalig von Windaus (95), Lipidanalysen menschlicher Aorten systematisch von Schoenheimer (81) durchgeführt. Es wurde gefunden, daß atheromatöse Plaques neben Cholesterin Phosphatide und Triglyceride enthalten (7,74,84). Hevelke (35) fand bei der Untersuchung 133 menschlicher Aorten, daß der Phosphatidanteil an den Gesamtlipiden in jugendlichen, intakten Aorten weitaus am höchsten ist. Im weiteren Lebensverlauf bleibt die Phosphatidvermehrung hinter dem Cholesterinanstieg eindeutig zurück, so daß unter den Aortenlipiden das Cholesterin, insbesondere in seiner Esterform, deutlich überwiegt. Demgegenüber fanden Buck und Rossiter (7), sowie

Schettler (78) in schwer atheromatös veränderten Aorten relativ mehr freies Cholesterin. Die Änderung des Mischungsverhältnisses von Cholesterin und Phosphatiden ist noch weiter zu Gunsten des Cholesterins verschoben.
Allgemein wird angenommen, daß die einzelnen Fettfraktionen aus dem Blutstrom in die Intima infiltrieren. Dabei spielen wiederum Zusammensetzung, Beschaffenheit und Menge des Plasmafiltrats, die Größe des Wanddrucks, die Stoffwechselkapazität der Gefäßwand und das Reaktionsverhalten der Intima gegenüber den filtrierten Produkten und ihrem Stoffwechsel eine Rolle.
Unter den Einwänden gegen die Infiltrationstheorie steht die Feststellung der Eigensynthese von Lipidmaterial durch die Gefäßwand an erster Stelle (67). Aus Isotopenstudien ist bekannt, daß die Aorta Fettsäuren, Cholesterin und Phosphatide selber zu synthetisieren vermag. In atheromatösen Herden dürfte allerdings der aus dem Blutplasma aufgenommene Teil überwiegen (75).

) Polyensäuren und ihr Einfluß auf die Blutfette
Chemisch sind das, was wir als Polyensäuren bezeichnen, Fettsäuren mit zwei oder mehr Doppelbindungen. Hierzu zählen die Linolsäure und Linolensäure, die Arachidensäure und eine Reihe von C_{20} und C_{22} - Säuren mit fünf und sechs Doppelbindungen. Die Bezeichnung "essentielle" Fettsäuren trifft im engeren Sinne nur für die Linolsäure und mit Einschränkung auch für die Linolensäure zu.
An sich wissen wir über die biologische Bedeutung und den Wirkungsmechanismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren für den Menschen sehr wenig. Wir wissen bisher lediglich, daß der menschliche Organismus über beträchtliche Mengen an hochungesättigten Fettsäuren, besonders in den Organ- und Blutlipiden, verfügt. Aus dem Vorhandensein großer Polyensäurenmengen im Blut und in verschiedenen Organen darf man schliessen, daß der normale Ablauf bestimmter Stoffwechselvorgänge an das Vorhandensein und die Zufuhr von hochungesättigten Fettsäuren geknüpft ist. Zumindest dürfte diese Annahme für solche Regulationen des Fettstoffwechsels zutreffen, die die Konstanterhaltung eines normalen Blutfettspiegels, den Umsatz und Deponierung der Fettsubstanzen gewährleisten.

Böhle und Mitarbeiter (5) untersuchten bei vier Patienten mit einer Hyperlipidämie den Einfluß einer Diät, die 10 Wochen lang außer 50 g der bei uns üblichen Nahrungsfette zusätzlich noch 40 g eines linolsäurereichen Keimöls in Pulverform enthielt. In dieser Zeit beobachteten sie einen deutlichen Abfall der Cholesterinester und der Triglyceride, sowie eine geringe Senkung der Phospholipide. Man erkennt also, daß eine Zufuhr von polyensäurehaltigem Fett bei der Hyperlipidämie im Blut gerade das abbaut, was im Überfluß vorhanden ist.

Man weiß bereits Einiges darüber, welche Vorgänge im Wirkungsbereich der Polyensäuren die Senkung der Blutlipide hervorrufen. In Betracht gezogen wurden vor allem die Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel, weil ja die Cholesterinester sehr polyensäurenreich sind. Es ist anzunehmen, daß die hochungesättigten Fettsäuren für einen ungestörten Transport des Cholesterins notwendig sind. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß die Polyensäuren einen wesentlich umfassenderen Einfluß aufden Fettstoffwechsel beim Menschen entfalten. Denn unter ihrer Wirkung kommt es ja nicht nur zu einer Senkung des Blutcholesterins, auch die Glyceride des Blutes werden vermindert, nach den Erfahrungen von Böhle (5) sogar stärker als das Cholesterin.

Auch Beziehungen der hochungesättigten Fettsäuren zum Lipämie Klärungssystem konnten nachgewiesen werden. Schön (79,80) fand, daß polyensäurenreiche Öle schneller aus der Blutbahn geklärt werden als Olivenöl oder Milchfett. In diesem Zusammenhang ist zu vermuten, daß die ins Blut aufgenommenen Nahrungsfette einer unabhängig von ihrer Fettsäurenzusammenstellung unterschiedlichen Lipolyse unterworfen werden. So konnten Zeller und Andere (100) zeigen, daß der Anstieg der unveresterten Fettsäuren des Blutserums nach Appilikation polyensäurenreicher Öle im akuten Belastungsversuch stärker und längerdauernder war als vergleichsweise nach Butter. Dies alles spricht dafür, daß polyensäurenreiche Fette beim Menschen im Sinne einer Aktivierung oder Steigerung des Fettstoffwechsels wirksam sind. Insgesamt wird man aus diesen Ergebnissen schließen dürfen, daß ein ungestörter Lipidtransport, vermutlich aber auch das weitere Schicksal der

Fettsubstanzen im Stoffwechsel an die Anwesenheit und Zufuhr bestimmter Mengen hochungesättigter Fettsäuren gebunden ist. In diesem Sinne gelangt man immer mehr zu der Vorstellung, einer alimentär bedingten Polyensäurenverminderung im Blut eine gewisse ursächliche Bedeutung für die Erhöhung der Blutlipide zuzuschreiben, vor allem, weil bei der Hyperlipidämie innerhalb einzelner Fettfraktionen der Polyensäurengehalt relativ erniedrigt ist (5). Als logische Folgerung ergibt sich daraus, eine möglichst ausreichende Menge an Polyenfettsäuren in der Nahrung zu sich zu nehmen, um auf diesem Wege über eine Normalisierung des Lipidstoffwechsels eine mögliche Prophylaxe des Herzinfarkts zu betreiben.

IV) Einflüsse der Lebensweise auf das Infarktrisiko

1) Ernährung

Welche Bedeutung im Rahmen eines polyätiologischen Geschehens kommt den Ernährungseinflüssen bei der Genese von Atherosklerose und Koronarinfarkt zu? Zu vermuten ist, daß ein vermehrter Fett- und Kalorienkonsum sich über die hierdurch induzierte Hyperlipidämie auf den Atheroskleroseprozess einerseits, möglicherweise auf akut thrombotische Episoden andererseits auswirkt. Beide Prozesse kombinieren sich häufig.

a) Erhöhter Fettanteil in der Nahrung

Es ist unbestritten, daß sich in den letzten Jahrzehnten die Ernährungsgewohnheiten weiter Bevölkerungskreise geändert haben. Hervorstechendes Merkmal ist der vermehrte Konsum industriell verarbeiteter Nahrungsprodukte sowie die Zunahme des Fettgehaltes der Nahrung (für Deutschland z.B. von 18 % auf 40 % seit 1918) und der Gesamtkalorienzahl pro Kopf und Tag. Der Fettkonsum beträgt in den Vereinigten Staaten heute 140 - 150 g täglich, in der Schweiz 120 - 130 g. In den gleichen Ländern ist eine Zunahme der Infarktfälle unverkennbar, wobei ein temporärer Rückgang sowohl des Fettkonsums als auch des Infarkts während des 2. Weltkriegs besonders auffällt (29). Mehrere epidemiologische Untersuchungen unterstreichen diese Befunde ziemlich deutlich:
Keys und sein Team (44) konnten in den USA, Italien, Spanien, Finnland und Hawai direkte Beziehungen zwischen Arteriosklerosemortalität und der Ernährung, bzw. dem Fettgehalt der

Nahrung finden. Diejenigen Populationen mit dem niedrigsten Fettgehalt der Nahrung zeigten die geringste Infarktmortilität. Eine Ausnahme bildeten Griechenland und Dalmatien, wo ein hoher Fettverbrauch und geringe Infarktmortilität bestanden. Diese Völkergruppen ernähren sich jedoch vorwiegend mit Olivenöl, das nur wenige gesättigte Fettsäuren enthält.
Die derzeit beste Studie über die Beziehung von Umwelteinflüssen zum Herzinfarkt sind die seit 1950 gehenden Untersuchungen an über 7000 Personen in Framingham (41), Albany (16), Los Angeles (9) und Minneapolis (44). Gesunde Personen im Alter von 30 - 59 Jahren wurden alle zwei Jahre klinisch untersucht. Bei den Patienten, die während dieser Zeit an Herzinfarkt erkrankten, fand sich eine Zunahme der sogenannten Risikofaktoren, unter anderem auch eine Erhöhung des Serumcholesterins. Die Ernährungsanalyse bei einer kleinen Gruppe machte wahrscheinlich, daß ein hoher Fettanteil in der Nahrung des Serumcholesterin ansteigen läßt und das Infarktrisiko vergrößert.
Wie wirkt sich nun eine erhöhte Fettzufuhr auf die Serumlipide aus? Mit jeder Fettmahlzeit überschwemmen wir das Gefäßsystem während Stunden mit Chylomikronen; es entsteht eine makroskopisch sichtbare alimentäre Lipämie, eine Art feinstdisperser Emulsion im Plasma. Häufigere und fettreichere Mahlzeiten müssen diesen Mechanismus der Fettklärung belasten, d.h. je höher der Fettkonsum, desto häufiger wird er bei verschiedenen Individuen erschöpft sein. Endresultat ist die Hyperlipidämie. Diese tritt nur auf, wenn eine wahrscheinlich genetisch bedingte Disposition dazu vorliegt, da der völlig Normale erhebliche Fettmengen zu bewältigen vermag. Solche Defekte in der Fettkläraktivität sind nicht selten- sie lassen sich großenteils durch Fettoleranztest und Lipoproteidlipase - Bestimmung nachweisen - und zwar besonders häufig unter Infarktpatienten mit einem Anteil von rund 70 % (29).

b) Erhöhter Kalorienkonsum

Neben dem erhöhten Fettkonsum ist es auch vor allem die Zunahme der Kalorienmenge pro Kopf und Tag, die symptomatisch für unsere Zeit ist.
Die überkalorische Ernährung führt einerseits zu höheren Serumlipidwerten, andererseits zu Adipositas. Dieser Status zeigt vermehrte Anfälligkeit gegenüber Thrombose und Hyper-

tonie, wodurch das Infarktrisiko indirekt erhöht wird. In gleicher Richtung wirkt die damit verbundene körperliche Inaktivität. Hyperkalorische Ernährung läßt ferner einen Diabetes mellitus früher manifest werden, falls die hereditären Voraussetzungen dafür vorhanden sind. Diese Stoffwechselsituation führt ihrerseits über die mit ihr häufig kombinierte Hyperlipidämie, wie auch über direkte und wenig bekannte metabolische Schaltstellen zu beschleunigter Atheromatose oder Angiolopathie.

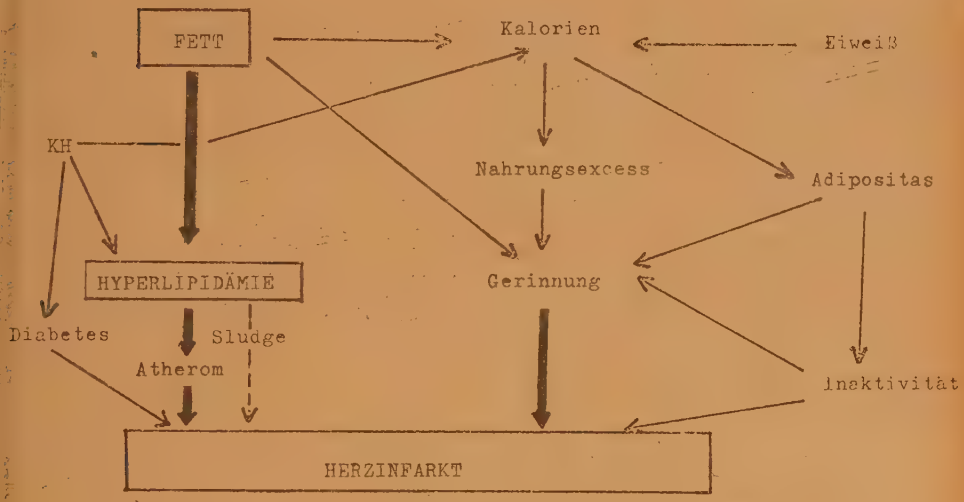


Abb. 1: Beziehungen zwischen Ernährung und Herzinfarkt

Es bestehen also auf Grund der vorher festgestellten Tatsachen sichere Zusammenhänge zwischen Ernährung und Koronarinfarkt. Am engsten sind diese Beziehungen zum Nahrungsfett und zu den Serumlipiden.

2) Nikotin

Die epidemiologisch klare Korrelation zwischen zunehmendem Zigarettenkonsum bis zum Kettenrauchen und parallel dazu ansteigenden Erkrankungs- und Sterbefällen an Herzinfarkt wird jetzt allgemein als Causa - effectus - Tatbestand akzeptiert. Das Infarktrisiko ist bei Zigarettenrauchern zwei- bis dreimal größer als bei Nichtrauchern. Diese Beziehung besteht vor allem bei 40 - 50 Jährigen, während sie bei älteren Jahrgängen nicht mehr sicher nachweisbar ist (48). Pfeifen- und Zigarrenraucher haben dasselbe Risiko wie Nichtraucher.

Da erfahrungsgemäß Zigarren- und Pfeifenraucher nicht inhalieren, sind somit die Unterschiede in der Infarkthäufigkeit zwischen Zigarettenrauchern und Zigarren- bzw. Pfeifenrauchern hinreichend erklärt. Die Zigarettenraucher, die das Rauchen aufgaben, sind wesentlich weniger gefährdet.
Der Mechanismus dieser Kausalzusammenhänge ist jedoch noch nicht restlos geklärt. Keinesfalls ist er durch eine Beeinflussung des Serumcholesterins oder Blutdrucks zu erklären (42,43,66). So waren sowohl Blutdruck wie auch Serumcholesterin bei Nichtrauchern und Rauchern gleich hoch (36). Nach heutiger Ansicht besteht die Wirkung des Nikotins in einer Koronarminderdurchblutung (60,89). Im Verhältnis zu dem gigantischen öffentlichen Gesundheitsproblem der Nikotinsucht von rund 60 % der Männer befassen sich nur eine verschwindend kleine Zahl von Laboratorien mit den Einflüssen des Nikotins auf den Myokardstoffwechsel, Blutgerinnungsfaktoren und Koronararterien. Im Gegensatz dazu sind die epidemiologisch gesicherten Befunde an vielen Hunderttausenden in Langzeitbeobachtungen gewonnen und durch keine einzige Untersuchung widerlegt worden.

3) Bewegungsarmut

Zusätzliche exogene Faktoren sieht man im Zusammenhang zwischen körperlicher Inaktivität und Infarkthäufigkeit.
Cumming (11) hat in einem Leitartikel in "Circulation" zum Ausdruck gebracht, daß bis zum heutigen Tage noch keine Informationen vorliegen über das Verhältnis des maximalen Sauerstoffverbrauchs, bzw. anderer Messungen körperlicher "Fitness" zur Häufigkeit der Gefäßkrankheiten. Die meisten derartigen Bevölkerungsstudien zu verschiedenen Berufskategorien hätten zwar einen Hinweis dadür gegeben, daß körperliche Untätigkeit bei der Arbeit eventuell die Morbidität und Mortalität an ischämischen Herzerkrankungen erhöht, aber es sei unbekannt, ob die einzelnen Berufskategorien, die für diese Studien ausgewählt wurden, Unterschiede im Grad ihrer Fitness aufwiesen.
Obgleich Gregg (26) betont hatte, daß nur geringe experimentelle Hinweise dafür existieren, daß körperliches Training den Kollateralkreislauf prophylaktisch verstärkt, werden die meisten körperlichen Trainingsprogramme mit diesem Endziel

durchgeführt.
Experimentelle Resultate in dieser Richtung sind widersprechend, sowohl bei Hunden als auch bei anderen Tiergattungen. Mc Allister (2) mit seinen Mitarbeitern konnte an Hunden mit regelmäßigem, langsam zunehmendem Muskeltraining die Entwicklung von Kollateralgefäßen nach Okklusion einer Hauptarterie zwar beschleunigen, doch er fand überraschenderweise höhere Serumcholesterinkonzentrationen und stärker ausgeprägte Atherosklerotische Veränderungen an den Koronargefäßen bei den Lauftieren als bei den in Käfigen gehaltenen Kontrolltieren.
Myasnikow (63) teilte auf Grund seiner Versuche an Kaninchen ein Absinken der Cholesterinspiegel unter körperlichem Training im Vergleich zu untrainierten Kaninchen mit. Bei denselben Kaninchen fand er allerdings erhebliche Veränderungen im Myokard, die von begrenzten Herdnekrosen bis zu ausgedehnten myokardinfarktähnlichen Bezirken reichten. Obgleich also körperliches Training den Grad der alimentären Hypercholesterinämie reduzierte und trotz der Tatsache, daß die Lipoidose der Aorten und Koronararterien nicht einen so hohen Grad erreichte, sondern eher weniger betont als bei den Kontrolltieren war, erschienen die Myokardveränderungen unverhältnismäßig stärker als der Grad der Atherosklerose.
Leon und Bloor (51) benutzten für ihre Versuche Ratten, die während 10 Wochen durch einstündiges Schwimmen pro Tag trainiert wurden. Bei der histologischen Untersuchung zeigten einige der täglich trainierten Tiere herdförmige Nekrosen im Herzmuskel. Diese Läsionen wurden bei den Kontrolltieren nicht gesehen. Die täglich trainierten Tiere wiesen eine eindeutige Herzhypertrophie auf und die Gefäßquerschnitte der Koronararterien waren auf 127 % vergrößert im Vergleich zu den untrainierten Kontrolltieren.
Die Befunde von Herden mit Myokardfaserzerstörung in einigen der hypertrophierten Herzen der täglich trainierten Tiere wurden als ein Hinweis darauf gewertet, daß diese Tiere eine relative Koronarinsuffizienz durchmachten.
Demgegenüber sollen nach mehreren Statistiken Sportler eine wesentlich geringere Infarkthäufigkeit aufweisen als Nichtsportler (4,25,45).

Ich möchte daher Chapman (9) in seiner Feststellung beipflichten: "Zur Zeit ist es unmöglich, körperliche Untätigkeit als hohen Risikofaktor in der Genese der Koronarerkrankungen zu akzeptieren, etwa in dem gleich hohen Maße wie eine Erhöhung des Cholesterinspiegels oder eine Hypertonie als Risikofaktor anzusehen . ....daß körperliches Training in irgendeiner Form wirksam sein könnte in der Prävention oder der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten kann nicht mit Bestimmtheit behauptet werden. ..... in der Prävention ist es fraglich, ob die Öffentlichkeit zu der Annahme geführt werden sollte, daß regelmäßiges körperliches Training per se einen Schutz vor den degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen darstellt. .... es bleibt unsicher, ob bei Patienten, die körperliches Training durchführen, der günstige Effekt in erster Linie das Herz, das Muskel- und Knochensystem oder die Psyche betrifft. In Bezug auf die Prävention von Herzerkrankungen - insbesondere von klinisch manifesten Koronarerkrankungen - stehen Beweise bisher noch aus.

4) Psychischer Stress

Unter dem Eindruck der Zunahme von Herzinfarkten in den Ländern westlicher Hochzivilisation hat man der Bedeutung von Stressvorgängen als mögliche Risikofaktoren für den Herzinfarkt besondere Beachtung gewidmet. Dabei gehen die Meinungen hierüber zum Teil sehr stark auseinander. Sie reichen von einer fast völligen Ablehnung dieser Hypothese bis zu der Behauptung, der Stress sei der Hauptfaktor bei der Genese des Infarkts.

Einerseits wird in unserem Zivilisationsraum der Stressfaktor künstlich hochgespielt mit Schlagworten wie "moderne Industriegesellschaft mit Konkurrenzkampf und Terminnot" als dem angeblichen Hauptgrund für die Ursache des Herzinfarkts (20,24), andererseits zeigen Studien, wie die von Hinkle und Mitarbeiter (37), daß der erfolgreiche, vorwärtsstrebende Manager mit all den beruflichen und persönlichen Stresssituationen gerade nicht in die Kategorie des hohen Infarktrisikos gehört. Abgesehen davon, daß der praktische Arzt mit vagen Hypothesen nichts anfangen kann, werden auch in jüngster Zeit Bedenken von namhaften Wissenschaftlern gegen eine zu große Bedeutung der Stressfaktoren bei der Infarktgenese angemeldet.

Doyle (16) schrieb: Die methodischen Unsauberkeiten der publizierten Studien, die angebliche Beziehungen zwischen beruflichem Stress und Persönlichkeits - Verhaltensweise und vermehrtem Auftreten von Koronargefäßerkrankungen aufweisen, machen sie als wissenschaftlich akzeptable Beobachtungen wertlos.

Miles und Mitarbeiter (59) unterzogen eine Gruppe von 46 jungen Infarktpatienten einer Psychoanalyse und schlossen daraus: "Niemand hat bisher am Menschen den Nachweis erbringen können, daß Stress von der Größenordnung, wie er im Verlauf einer normalen Lebenszeit auftritt, die Deposition von Cholesterin in die Koronararterienwand beeinflußt. Wir haben keine Beweise, daß emotionaler Stress mit der Genese des Infarkts und der Arteriosklerose zusammenhängt".

V) Einflüsse von Krankheiten auf das Infarktrisiko

1) Hypertonie

Der Hypertonus gehört zweifellos mit zu den Faktoren, die das Auftreten von arteriosklerotischen Veränderungen und des Herzinfarkts fördern (39, 71, 66), jedoch läßt sich nicht mit Sicherheit erkennen, inwieweit er eine pathogenetische Rolle in der Entwicklung des Herzinfarkts spielt. Es erleiden ja auch viele Patienten ohne Hypertonie einen Herzinfarkt. Diese Tatsache spricht freilich nicht dagegen, daß der Hypertonus, wenn er vorhanden ist, disponierend auf das Infarktgeschehen einwirkt. Möglicherweise begünstigt eine Hypertonie die Insudation von Plasmabestandteilen in die Gefäßintima dadurch, daß die "kritische Gewebsdichte" leichter erreicht wird und ruft so in verstärktem Maß eine Arteriosklerose hervor (101). Clawson und Mitarbeiter (10) fanden koronarskerotische Zeichen bei 90 %, Rabson und Mitarbeiter (70) bei 75 %, Rau (71) bei 50 - 80 % der untersuchten Hypertoniefälle. Raab (69) wertet die arterielle Hypertonie per se als Ausdruck der allgemeinen sympathikotonen Einstellung und führt die Arteriosklerose auf die Überreizung des Neurosekretionsapparates zurück.

2) Diabetes mellitus

Von vielen Autoren wird die Häufigkeit des Zusammentreffens von Diabetes mellitus und Herzinfarkt betont (27,38,58). Sowohl aus epidemiologischen Langzeitbeobachtungen wie klinischen Untersuchungen gibt es Hinweise, daß die Anfälligkeit

der Diabetiker für cerebro- und kardiovaskuläre Krankheiten durch die häufige Assoziation mit der Hypertonie erklärt werden könnte, unter Umständen sogar auf der Basis eines primären Aldosteronismus als gemeinsamen Nenner für diese Koexistenz (14,16).
Andererseits haben epidemiologische Erhebungen in Tecumseh/Michigan, Bedford/England und Framingham gezeigt (2), daß bereits Hyperglykämie - also ein meßbares Vorstadium des Diabetes mellitus - ein Risikofaktor per se, unabhängig von irgendwelchen Assoziationen mit anderen bekannten Risikofaktoren, für die Entwicklung von ischämischen Herzerkrankungen zu sein scheint. Nach Mahler (55) sind ischämische Herzerkrankung und Hyperglykämie durch einen Stoffwechseldefekt, der zur Atherombildung beiträgt, miteinander korreliert.

3) Gicht
Die Gicht steht in der ersten Reihe der Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Nach Hench (33), der viele amerikanische Statistiken auswertete, nehmen unter den Todesursachen des Gichtkranken der Herzinfarkt und die Apoplexie die wichtigsten Stellungen ein. Nur in 9 von 77 Fällen war bei einer Untersuchung von Moore (61) keine Koronarskerose des Herzens bei Gichtpatienten festzustellen. Zwischen Gicht und den anderen als potentiell atherogen bekannten Bedingungen wie Diabetes, Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie bestehen Wechselbeziehungen: diese Veränderungen sind in mehr als 50 % aller Gichtfälle anzutreffen oder können umgekehrt ihrerseits auf zum Teil unbekannte Weise mit Hyperurikämie einhergehen (34).

B) Spezieller Teil: Eigene Messergebnisse von Lipidwerten bei Gesunden und Infarktpatienten.

I) Die Blutfette und ihre Bestimmungsmethoden

Die Bestimmungen der Gesamtlipide, Triglyceride, Phospholipide und des Cholesterins erfolgten mit handelsüblichen, gebrauchsfertigen Reagenziensätzen nach deren beigefügten Arbeitsvorschriften (Testpackungen der Firma Dr.H.Haury, Mü 23, Postf.48). Diese Testpackungen haben den Vorteil, daß sie die aufwendige Selbstzubereitung der Lösungen überflüssig machen. Sie bürgen außerdem für die exakte Zusammensetzung der Reagenzien. Mit Hilfe dieser Testpackungen können auch kleine Laboratorien ohne großen Aufwand Bestimmungen der Serumfettfraktionen durchführen, zumal auch die Methodik relativ einfach ist. Die Arbeitsweise erfordert allerdings Sorgfalt und Genauigkeit. Außerdem ist ein präzise funktionierendes, spannungsstabiles Photometer erforderlich, um zuverlässige, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Im vorliegenden Fall wurde das Photometer Eppendorf benützt.
In der Folge seien kurz die einzelnen Prinzipien der verschiedenen Messungen dargelegt.

1) Die Gesamtlipide
   Verwendet wird die von Chabrol und Charonnat angegebene, von Chabrol, Zöllner und Anderen näher untersuchte Sulfophosphovanillin - Reaktion in der Modifikation von Drevon und Schmitt. Um die Bezugsgröße dem Humanserum ähnlicher zu gestalten, wurde von Fried und Hoeflmayr ein wässriger Standard eingeführt. Nach Erhitzen mit Schwefelsäure geben typische Inhaltsstoffe des Gesamtserumfetts mit Phosphorsäure und Vanillinaldehyd eine Rosa - Färbungs - Reaktion. Ein haltbarer Standard in wässriger Lösung, der nach der gravimetrischen Methode geeicht ist, ermöglicht die rasche photometrische Messung der Gesamtlipide.

2) Das Cholesterin
   Zur Bestimmung des Gesamtcholesterins hat sich die Farbreaktion nach Liebermann - Burchard bewährt. Durch die Modifikation der Methode von Pearson, Stern und Mitarbeiter (64) wird die sonst nötige Eiweißfällung unnötig, da der Zusatz von methylierten Benzolsulfonsäuren das Eiweiß in Lösung hält.

3) Die Triglyceride

Die bisher bekannten Methoden zur Neutralfettbestimmung (8,17,19) stellen so hohe zeitliche Anforderungen und sind durch ihren komplizierten Chemismus so störanfällig, daß sie als Routineverfahren nicht im notwendigen Umfang durchgeführt werden können. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Verfahren werden nach Fällen des freien Cholesterins mit Digitoninlösung die Phosphatide des Serums durch Absorption an Kieselgel entfernt. Im Überstand werden die verbliebenen Esterbindungen und getrennt davon das veresterte Cholesterin in mVal/Liter bestimmt. Die Differenz dieser Werte ergibt die Konzentration der Triglyceride in mVal/Liter. Mit Hilfe einer Konstanten läßt sich eine Umrechnung in mg% durchfuhren.

4) Die Phosphatide

Die Phosphatide des Serums werden zuerst zusammen mit dem Eiweiß ausgefällt und durch Zentrifugieren von anorganischen Phosphaten, die in Lösung bleiben, abgetrennt. Der Niederschlag wird aufgeschlossen, wobei der organisch gebundene Phosphor als Phosphat freigesetzt wird. Dieser wird als blauer Phosphormolybdänsäure-Komplex gemessen.

II) Bestimmung von Normalwerten der Serumlipide und Vergleich mit Normalwerten der Literatur.

Untersucht wurden 40 "Normalpersonen", die subjektiv keinerlei Beschwerden hatten und morgens nüchtern zur Blutabnahme erschienen. Das Alter der Probanden reichte von 21 Jahren bis zu 63 Jahren

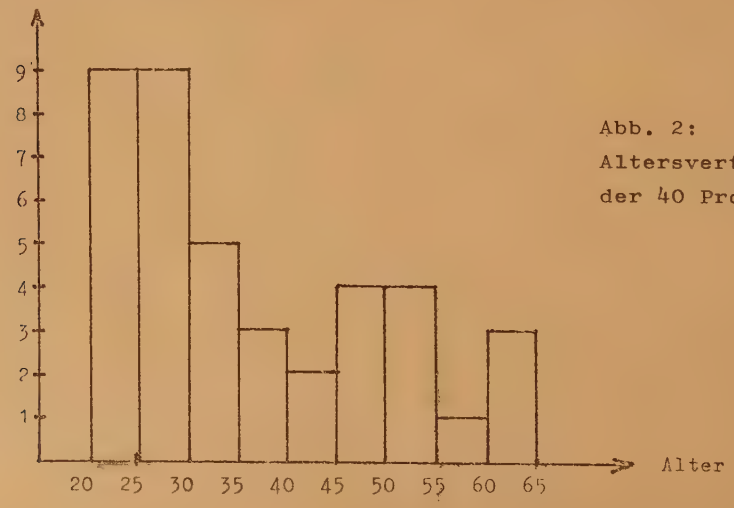


Abb. 2:
Altersverteilung
der 40 Probanden

Die Verteilung der Altershäufigkeit der 40 Probanden ist in Abbildung 2 dargestellt. Um altersbedingte Unterschiede der Normalwerte deutlich zu machen, erfolgte eine Unterteilung der Probanden in zwei Altersgruppen. Zur Altersgruppe 20 - 35 Jahre zählen 23, zur Altersgruppe 36 - 65 Jahre 17 Probanden.
Wegen der geringen Unterschiede der jeweiligen Serumlipidkonzentrationen zwischen Männern und Frauen wurde auf eine getrennte Betrachtung beider Geschlechter verzichtet. Außerdem wären durch eine nochmalige Aufteilung die einzelnen Gruppen zahlenmäßig zu gering für eine statistische Auswertung geworden.
Bestimmt wurden die Gesamtlipide, Gesamtcholesterin, Triglyceride und Phospholipide.
Nach Hartmann (28) fallen in größeren Reihenuntersuchungen die Konzentrationen verschiedener Serumlipide nicht unter eine symmetrische, glockenförmige Verteilungskurve (Normalverteilung), vielmehr ist die Streuung der hohen Werte oft größer als die der tiefen Werte, so daß sich auf logarithmischer Skala eine angenähert symmetrische Verteilung ergibt (logarithmisch normale Verteilung). Die Berechnung des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung führen bei dieser Art der Streuung zu falschen Ergebnissen. Eine Angabe prozentualer Häufigkeiten (Prozentile) vermeidet dagegen Annahmen über die Verteilungsart der Werte und ist als neutrale Beschreibung einer Stichprobe unanfechtbar.

a) Gesamtlipide

Alter (Jahre)	5%	10%	50%	90%	95%	10% - 90%
21 - 35	437	543	713	803	912	543 - 803
36 - 65	521	587	751	864	1026	590 - 870

b) Gesamtcholesterin

Alter (Jahre)	5%	10%	50%	90%	95%	10% - 90%
21 - 35	165	174	223	248	293	174 - 248
36 - 65	178	193	237	273	338	193 - 273

c) Triglyceride

Alter (Jahre)	5%	10%	50%	90%	95%	10% - 90%
21 - 35	43	67	127	153	184	67 - 153
36 - 65	54	82	141	167	206	82 - 167

d) Phospholipide

Alter (Jahre)	5%	10%	50%	90%	95%	10% - 90%
21 - 35	76	123	163	276	302	123 - 276
36 - 65	83	131	184	279	341	131 - 279

Tab. 1: Prozentilen Serumlipide der 40 Probanden

Abbildung 3 und Tabelle 1 zeigen die prozentuale Häufigkeit von Gesamtlipid-, Cholesterin-, Triglycerid- und Phospholipidkonzentrationen bei 40 Probanden. Die Prozentile legen Grenzwerte fest, unter welchen mit der angegebenen Häufigkeit Resultate gefunden werden. So trennt die Prozentile 50 (Median) die Stichproben in zwei gleich große Gruppen. Die Prozentile 95 zeigt den Wert, unter welchem die Resultate von 95 % der Probanden lagen; dementsprechend wurden bei 5 % höhere Werte gefunden. Der schraffierte Bereich umfaßt 80 % der Probanden (Prozentil 10 bis Prozentil 90) und kann als statistisch vernünftiger Normalbereich definiert werden. Den Unterschied zwischen solchen (statistischen) Normwerten und sogenannten Idealwerten zeigt ein Vergleich mit der Framingham-Studie, welche bei Männern mit Cholesterinwerten über 260 mg% gegenüber Probanden mit Werten unter 200 mg% ein dreifaches Risiko für koronare Herzkrankheiten berechnet (13,41).

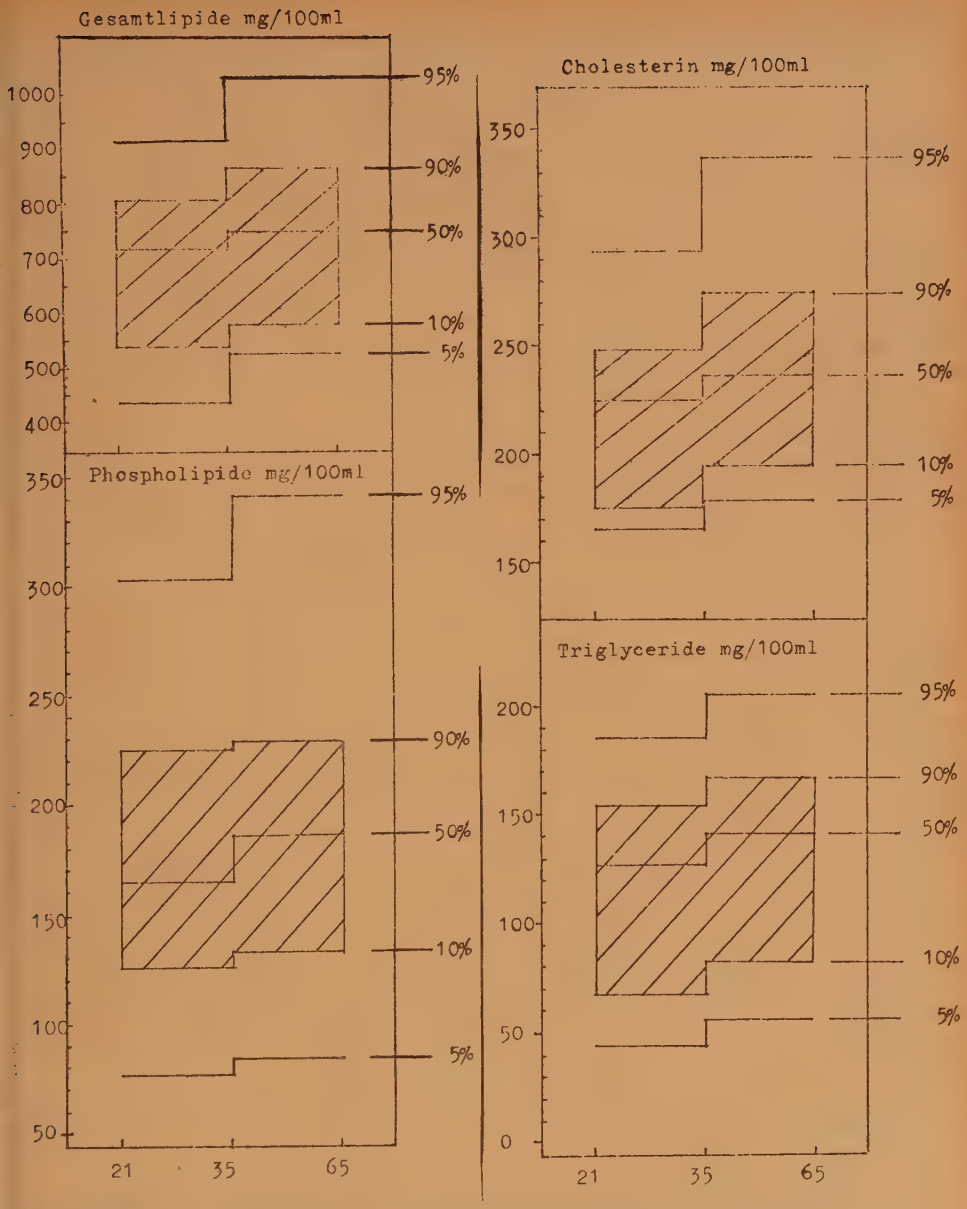


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Werte von Tabelle 1 (Prozentilen) Ausgezogen ist der Median oder die Prozentile 50. Schraffiert ist der Normalbereich, welcher durch die Prozentilen 10 und 90 abgegrenzt wird.

Ein Vergleich mit der Literatur ergab folgende Normalwerte für Serumlipidkonzentrationen:

	Thannhauser (88)	Schettler (76)	Leuthardt (54)	Leupold (52)	Schulze (83)	Daacke (12)
Neutralfette	0 -200	0 -200	0 -150	300±82	160±65	-
Cholesterin	150-260	160-260	150-260	205±29	-	19-34J.: 100-325 35-58J.: 125-375
Phospholipide	150-250	150-250	150-250	-	222±112	19-34J.: 50-350 35-58J.: 50-350

Tab. 2: Normalwerte von Serumlipidkonzentrationen

III) Blutfette und Koronarinfarkt: Serumfettbestimmungen bei Infarktpatienten

Es wurden die Serumlipide von 32 Infarktpatienten auf der internistischen Intensivstation des Städtischen Krankenhauses Landshut gemessen. Die Blutabnahme erfolgte jeweils unmittelbar nach Einlieferung des Patienten in die Klinik ohne vorherige medikamentöse Maßnahme. Im Städtischen Krankenhaus Landshut wird wie in anderen gut ausgestatteten Krankenhäusern im Allgemeinen bei einem frischen Herzinfarkt eine Antikoagulantienbehandlung mit Heparin oder Thrombozid eingeleitet. Die Behandlung mit Heparin oder Heparinoiden erfolgt unabhängig davon, ob die Patienten eine Hyperlipidämie haben. Diese Mittel bewirken eine Lipolyse der Blutfette und würden so verfälschte Ergebnisse bei den Lipiduntersuchungen zur Folge haben.
Die Meinungen darüber, ob der Serumfettspiegel nach Infarkteintritt irgendwelche Veränderungen erfährt, gehen auseinander. Schettler (76) beobachtete bei seinen Fällen nach eingetretenem Herzinfarkt zunächst einen Serumcholesterinabfall, der bis in die dritte Krankheitswoche anhielt, in der sechsten wieder anstieg, aber oft noch nicht einmal im fünften Monat den Ausgangswert wieder erreichte.

Er, wie auch Leupold (53) sieht diesen Abfall der Blutlipidwerte als eine unspezifische Reaktion an, ebenso wie die Lipide z.B. auch nach Injektion von dest. Wasser innerhalb weniger Stunden stark abfallen können.
Hauss und Böhle (31) beobachteten an 21 Infarktpatienten erhebliche Verschiebungen der Serumlipidkonzentrationen. Im Anschluß an das eingetretene Infarktereignis kam es zu einem Abfall der Neutralfett- und Phospholipid - Konzentrationen im Blutserum, umgekehrt zu einem Anstieg der Cholesterinester und des freien Cholesterins.
Nicht ganz so eindeutig fand Pezold (67) bei seinen Fällen das Verhalten der Serumlipidkonzentrationen. In 13 von 21 Fällen stieg in den ersten 4 Tagen nach dem Herzinfarkt der Gesamtlipid- und Neutralfettspiegel an, während die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des Estercholesterins abnahmen. Die restlichen Kranken verhielten sich umgekehrt.
Es erscheint also sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der Serumlipidkonzentrationen nach dem Infarktereignis nicht gesichert und die Messung nach Infarkteintritt ohne vorherige medikamentöse Maßnahme als aussagekräftig gerechtfertigt.
Die Laboruntersuchungen wurden anschließend innerhalb 24 Stunden nach der Blutabnahme durchgeführt.
Gemessen wurden ebenfalls wie bei den Normalpersonen Gesamtlipide, Cholesterin, Neutralfette und Phosphatide.
Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich:

Alter	Männer	Frauen	Männer :	Frauen
45 - 50 J.	5	-	5 :	0
51 - 55 J.	1	-	1 :	0
56 - 60 J.	6	-	6 :	0
61 - 65 J.	10	1	10 :	1
66 - 70 J.	3	2	3 :	2
71 - 75 J.	1	1	1 :	1
76 J. und älter	1	1	1 :	1
Insgesamt	27	5	27 :	5

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Infarktpatienten

Der jüngste männliche Patient war 45 Jahre, der älteste 84 Jahre, die jüngste weibliche Patientin war 64 Jahre, die älteste 76 Jahre. Der Infarkteintritt erfolgte also bei den weiblichen Infarktpatienten in sämtlichen Fällen nach der Menopause.
Bei Männern war die Gruppe der 61 - 65 jährigen Infarktpatienten am größten.
Eine Vorverlagerung des Herzinfarkts in jüngere Jahrgänge war nicht zu erkennen.
Mit zunehmendem Alter wird das Verhältnis Männer/Frauen bei den Infarktpatienten kleiner.

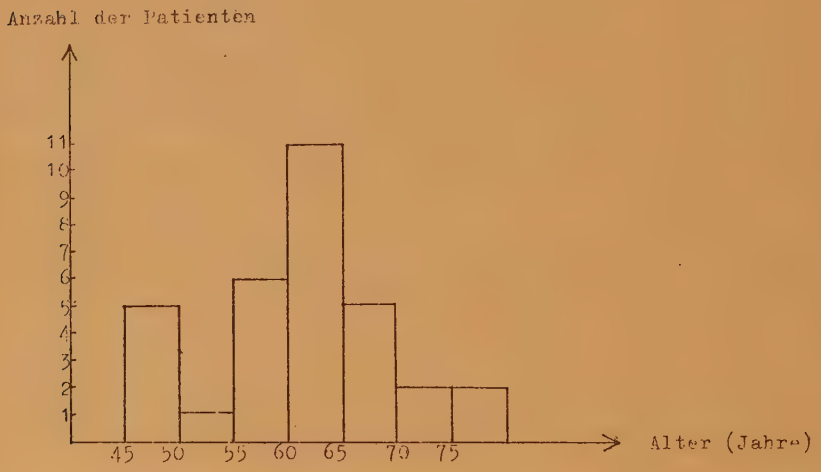


Abb. 4: Altersverteilung der Infarktpatienten

1) Gesamtlipide der Infarktpatienten

Norm: 600 - 850 mg%

Alter (Jahre)	Gesamtlipide
64	1335
66	1420
70	810
73	696
76	720

Tab. 4: Gesamtlipide der 5 weiblichen Infarktpatienten

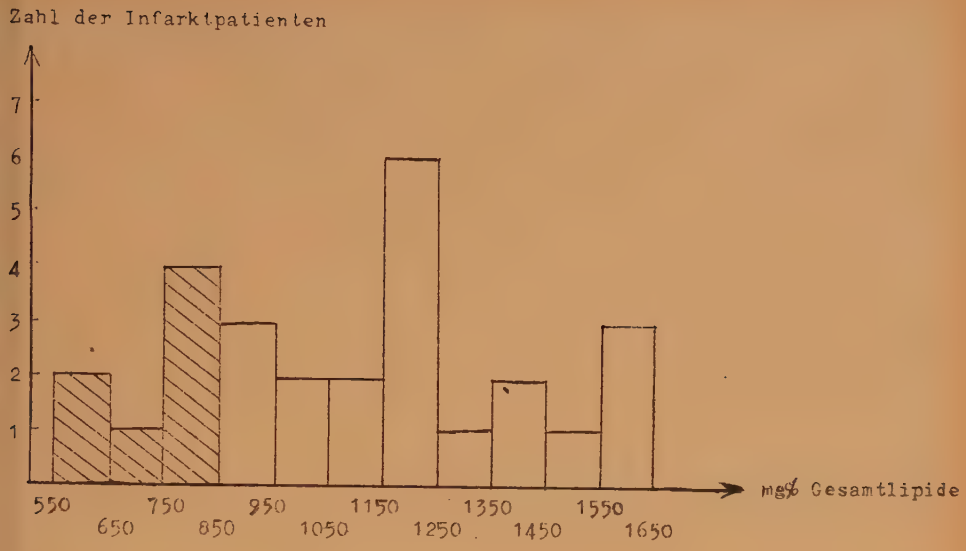


Abb. 5: Gesamtlipide der männlichen Infarktpatienten, schraffiert die Werte innerhalb der Norm

2) Gesamtcholesterin der Infarktpatienten

Norm: 190 - 270 mg%

Alter (Jahre)	Gesamtcholesterin
64	556
66	338
70	173
73	208
76	275

Tab. 5: Gesamtcholesterin der 5 weiblichen Infarktpatienten

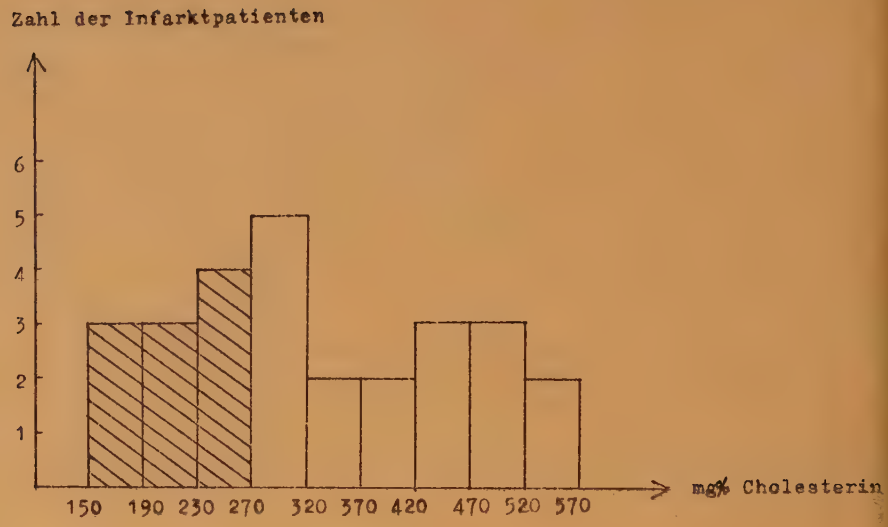


Abb. 6: Gesamtcholesterin der männlichen Infarktpatienten, schraffiert die Werte innerhalb der Norm

3) Triglyceride der Infarktpatienten

Norm: 80 - 170 mg%

Alter (Jahre)	Triglyceride
64	263
66	376
70	97
73	50
76	80

Tab. 6: Triglyceride der 5 weiblichen Infarktpatienten

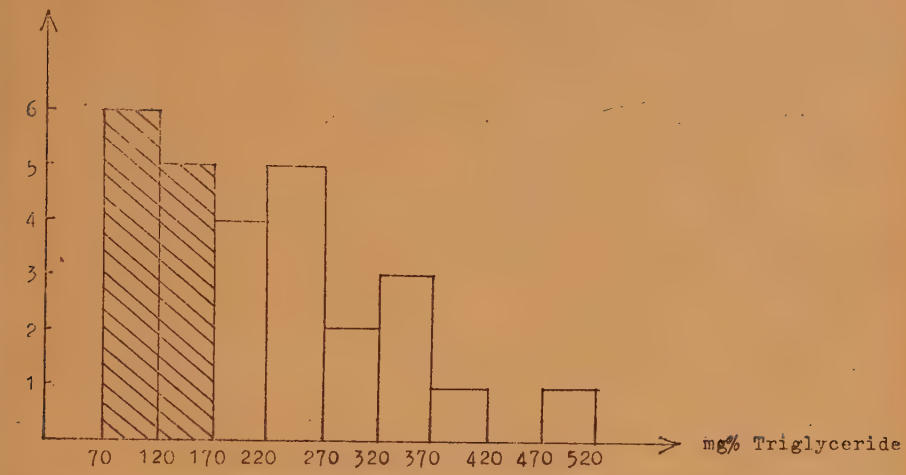


Abb. 7: Triglyceride der männlichen Infarktpatienten, schraffiert die Werte innerhalb der Norm

4) Phospholipide der Infarktpatienten

Norm: 130 - 280 mg%

Alter (Jahre)	Phospholipide
64	394
66	325
70	161
73	234
76	104

Tab. 7: Phospholipide der 5 weiblichen Infarktpatienten

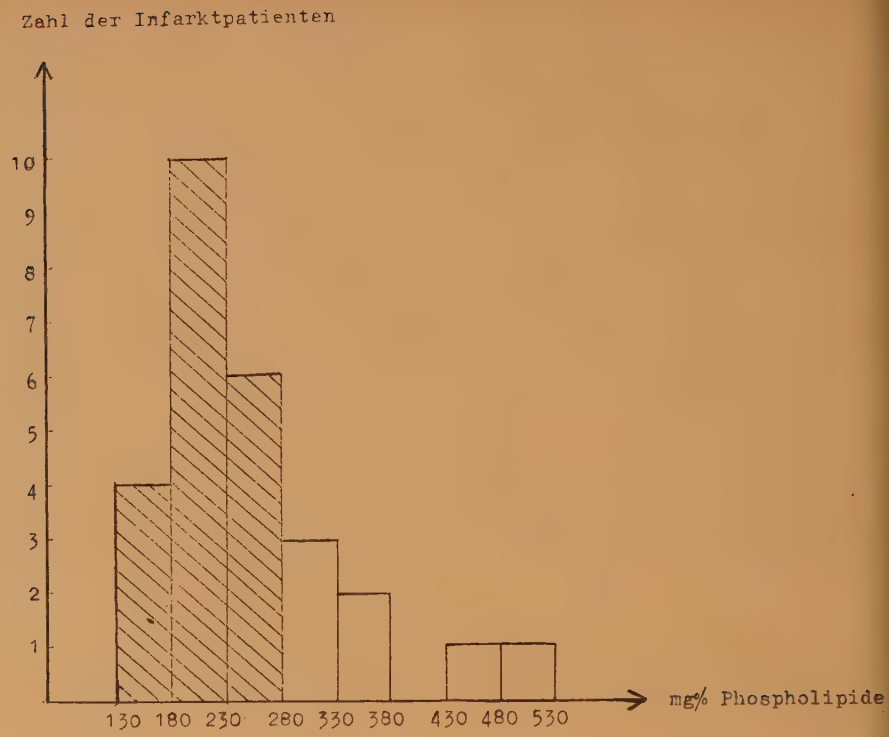


Abb. 8: Phospholipide der männlichen Infarktpatienten, schraffiert die Werte innerhalb der Norm

IV) Sonstige Befunde der Infarktpatienten

1) Begleiterkrankungen

Nachfolgende Leiden stellten sich bei den Infarktpatienten bei den anschließenden stationären Untersuchungen heraus oder waren von der Anamnese her schon bekannt:

	Männer	Frauen
Hypertonie	11	4
Diabetes mellitus	4	2
Allgem. Durchbl.-Stör.	5	-
Angina pectoris	4	-
Fettleber	2	-
Varikosis	2	1

2) Übergewicht

Der Anteil der adipösen Infarktpatienten betrug 14 bei den Männern und 2 bei den Frauen. Dabei wurde "adipöser Patient" definiert als Patient mit mindestens 5 kg Übergewicht.

3) Nikotin

Bei der katamnestischen Erfassung der Raucher ergab sich folgendes Ergebnis:

vor Infarkt waren	Nichtraucher	mäßige Raucher *)	starke Raucher *)
27 Männer	10	2	15
5 Frauen	5	-	-
32 Insgesamt	15	2	15

Tab. 8: Anteil der Raucher an Infarktpatienten
*) mäßig = bis 10 Zigaretten pro Tag
*) stark = über 10 Zigaretten pro Tag

4) Reinfarkte

Die Zahl der Patienten mit einem bereits einmal durchgemachten Infarkt betrug 4.

5) Psychischer Stress

In einem Fall konnte ein kurz vorher stattgefundener psychischer Stress (Todesfall in der Verwandtschaft) nachgewiesen werden.

V) Besprechung der Ergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen der Literatur

1) Verursachende Faktoren der Infarktgenese

Wie im ersten Teil ja bereits ausgeführt wurde, spielen mehrere Faktoren bei der Infarktgenese eine Rolle. In der Hauptsache kommen dabei in Betracht:

Hyperlipidämie
Hypertonie
Diabetes mellitus
Fettleber

Gicht
Nikotinabusus
Adipositas

Ferner wird ein bereits einmal überstandener Infarkt als Risikofaktor für einen weiteren Infarkt gewertet.
Je mehr dieser Risikofaktoren bei dem einzelnen Patienten nun zusammentreffen, umso größer ist demnach das Risiko, an einem Infarkt zu erkranken.
Eine Aufschlüsselung der Patienten nach diesen Gesichtspunkten ergab folgendes Bild:

Kein Risikofaktor	:	1 Patient
1 "	:	5 Patienten
2 Risikofaktoren	:	6 Patienten
3 "	:	14 Patienten
4 "	:	4 Patienten
5 "	:	1 Patient

Der größte Teil der Patienten wies also eine Kombination von 2 - 4 Risikofaktoren auf. Am häufigsten fanden sich Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas untereinander kombiniert. Die Beziehungen zwischen Körpergewicht, Serumcholesterinspiegel und Blutdruck wurden sehr anschaulich in der Framingham - Studie aufgezeigt. Sie wurde von Dawber und Mitarbeiter (13) über 4 Jahre verfaßt und dann von Kagan und Mitarbeiter (41) auf 8 Jahre erweitert (Abb. 9)

Zu Abbildung 9:

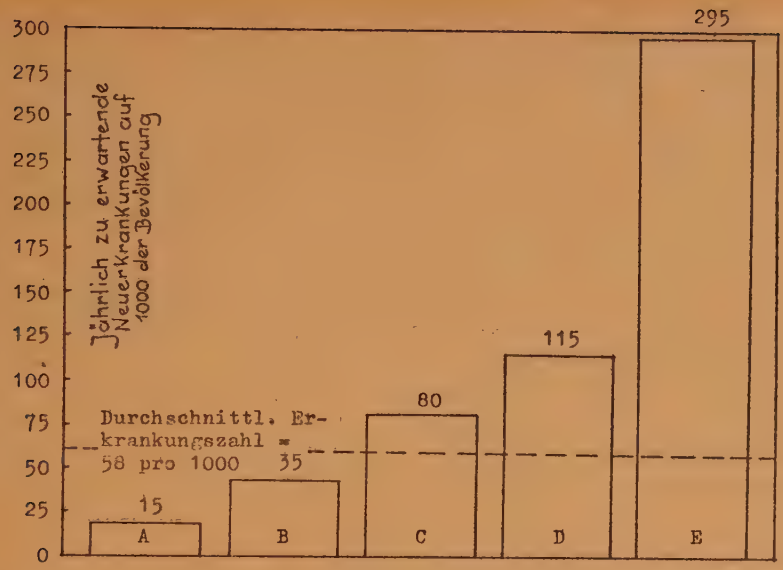
A: Niedere oder mittlere Blutdruckwerte, geringes Körpergewicht, niedriger Serumcholesterinspiegel

B: Niedere oder mittlere Blutdruckwerte, geringes bis mittleres Körpergewicht, niedriger bis mittlerer Serumcholesterinspiegel

C: Einer der drei Faktoren ist erhöht

D: Zwei der drei Faktoren sind erhöht

E: Alle drei Faktoren sind erhöht



b. 9: Das Auftreten von arteriosklerotischen Herzkrankheiten bei einer Untersuchung über einen Zeitraum von 4 Jahren (Framingham, Männer im Alter zwischen 45 und 62 Jahren)

Die Kombination von Hypertonie, Übergewicht und Hypercholesterinämie hatte zwischen dem 30. und dem 59. Lebensjahr ein stark erhöhtes Herzinfarktrisiko. Das höchste Risiko hatten Männer mit Hypertonie, Übergewicht und Hypercholesterinämie. In Ländern, wo sich vorwiegend die Bevölkerung aus armen Menschen zusammensetzt und solchen, die kalorienarm leben und die Nahrung mehr ungesättigte Fettsäuren enthält, ist die Koronarsklerose selten (75).

a) Hypertonie

Die Auswertung der Blutdruckwerte unter dem Landshuter Infarktkrankengut ergab 46,8 % Hypertoniker (Männer 40,7 %, Frauen 80 %).

Folgende prozentuale Angaben über Hypertonie bei Herzinfarktpatienten finden sich unter anderem in der Literatur:

	Männer	Frauen
Zimmermann - Meinzingen (99)	21 %	50 %
Master (57)	27,2 %	71 %
Verband der Lebensvers. e.V. Bonn (90)	27 %	51 %
Pell (65)	26 %	

b) Diabetes mellitus

Diabetiker befanden sich unter dem Infarktpatientenkrankengut 18,7 % (14,4 % bei den Männern und 40 % bei den Frauen). Durch die geringe Zahl der weiblichen Infarktkranken läßt sich über eine verschiedene Geschlechtsdisposition jedoch kein Schluß ziehen.

Die Häufigkeit von Diabetikern unter Infarktpatienten bei verschiedenen Autoren zeigt folgende Tabelle:

Autor	Gesamtinfarkte	davon Diabetiker in %
Aarseth	207	11,0
Bockel	110	13,6
Boyd und Scherf	274	10,2
Edelmann	56	21,6
Master und Mitarbeiter	500	11,2
Schnebli	300	10,0
Zinn und Cosby	679	9,7

Tab. 9: Häufigkeit von Diabetikern unter Herzinfarktpatienten (27)

c) Körpergewicht

Die Auswertung des Körpergewichts bei den Landshuter Patienten ergab, daß 50 %, also genau jeder 2. Infarktkranke, ein Übergewicht von mehr als 5 kg hatten.

Ähnliche Angaben machten auch Stein (86), Keys (44), Dock (15), Raab (69) und andere (90).

Das Durchschnittsgewicht der Bevölkerung in der Bundesrepublik liegt heute allerdings im oberen Normbereich. Nach den großen Statistiken der Lebensversicherungsgesellschaften stellt die Koronarsklerose mit ihren Folgen den Hauptanteil der Todesursachen bei Fettleibigen dar (56).

d) Nikotin

Starke Raucher waren unter dem Landshuter Krankengut 55,5 % der Männer, unter den Frauen fand sich keine Raucherin.

Nach Hegglin und Keiser (32) hat ein starker Raucher unter 50 Jahren eine 12mal größere Wahrscheinlichkeit, einen Herzinfarkt zu erleiden als ein Nichtraucher.

Bryant (6) stellte einen eindeutig früheren Krankheitsbefall bei Rauchern an Koronarleiden fest. Demgegenüber wies Hasse (30) auf einen Rückgang arterieller Verschlußkrankheiten nach Aufgeben des Zigarettenrauchens hin, ebenso Juergens und Mitarbeiter (40).

e) Gicht

Gicht als zusätzliche Erkrankung wies unter dem Landshuter Krankengut erstaunlicherweise kein Patient auf.
Wenn auch das Vorkommen von Gichtkranken unter den Herzinfarktpatienten klein ist, so fanden sich doch umgekehrt unter den Gichtkranken nur wenige Patienten ohne Koronarsklerose. Deshalb ist es erklärlich, daß Herzinfarktkranke auch besonders häufig unter Gichtkranken zu finden sind. Als schwerwiegende Komplikationen sind Diabetes mellitus und essentielle Hyperlipämie beschrieben (22,77).

2) Hyperlipidämie und Herzinfarkt

Soweit Schlußfolgerungen aus dem geringen Material möglich sind, ergibt sich aus der prozentualen Auswertung der Serumlipidbestimmungen bei den Infarktpatienten des Städtischen Krankenhauses Landshut folgendes Bild:

ille	Gesamtlipide		Cholesterin		Triglyceride		Phosphatide	
nfarkt- atienten	Norm -850mg%	über 850mg%	Norm -270mg%	über 270mg%	Norm -170mg%	über 170mg%	Norm -280mg%	über 280mg%
Männer 100 %	25,9 %	74,1 %	37,0 %	63,0 %	40,7 %	59,3 %	74,0 %	26,0 %
Frauen 100 %	60,0 %	40,0 %	40,0 %	60,0 %	60,0 %	40,0 %	60,0 %	40,0 %
Gesamt 100 %	28,1 %	71,9 %	37,5 %	62,5 %	43,7 %	56,3 %	71,8 %	28,2 %

b. 10: Prozentuale Verteilung der Werte der einzelnen Lipidfraktionen bei den Infarktpatienten

a) Gesamtlipide

Bei der prozentualen Auswertung (Tab. 10) ergab sich für die Klinikfälle, daß nur bei 28,1 % der Fälle der Gesamtlipidge-

halt des Serums im Normalbereich bis 850 mg% lag. Annähernd 3/4 der Patienten hatten also eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyperlipidämie. Der erhöhte Gesamtlipidgehalt war in 22,7 % der Fälle verursacht durch ein erhöhtes Serumcholeserin, in 13,6 % der Fälle war dafür ein erhöhter Neutralfettspiegel verantwortlich, während in 63,7 % der Fälle beide Fraktionen, also sowohl das Cholesterin als auch die Neutralfette, erhöht waren. Eine Erhöhung der Phospholipide allein als Ursache für einen erhöhten Gesamtfettspiegel konnte in keinem Fall gefunden werden.
Nur in einem Fall fand sich trotz normalem Gesamtlipidspiegel eine Erhöhung der Cholesterinkonzentration im Serum. Die Bestimmung der Gesamtlipide liefert also einen relativ sicheren ersten Hinweis auf etwaige Fettstoffwechselstörungen im Bereich der einzelnen Fraktionen und ist als Screening - Methode hervorragend geeignet. Dies dürfte allerdings in erster Linie für die Praxis von Bedeutung sein, während in den größeren Labors der Kliniken ja sowieso jeweils ein vollständiger Lipidstatus erstellt wird.

b) Cholesterin

Wenn man 270 mg% Cholesterin im Serum als obersten Grenzwert der Normalkonzentration betrachtet, weisen 62,5 % der Herzinfarktpatienten eine Hypercholesterinämie auf.
Schettler (77) fand bei der Auswertung von 1116 Koronarsklerosefällen der Literatur bei 786 = 70 % Werte über 250 mg% Cholesterin. Gertler und Mitarbeiter (23) untersuchten 97 Koronarsklerotiker unter 40 Jahren und fanden für Gesamtcholesterin im Mittel 286 mg% gegenüber 224 mg% bei Gesunden. Steiner (87) ermittelte für Serumcholesterin bei 82 Koronarsklerotikern Werte im Mittel von 263 mg% gegenüber 198 mg% im Mittel bei Gesunden.
Hauss und Böhle (31) erkannten ebenfalls signifikante Differenzen der Werte zwischen Gesunden und Koronarinfarktpatienten.

c) Triglyceride

Nach neueren Ergebnissen besteht zwischen dem Triglyceringehalt des Serums und dem Auftreten von Koronarkrankheiten eine bessere Korrelation als zwischen Cholesterin und Infarktrisiko. Nachdem schon frühere Untersucher für Arteriosklerosekranke erhöhte Neutralfettwerte berechnet hatten, zeigte

Albrink (1) in auf Direktbestimmungen basierenden Untersuchungen, daß bei Infarktpatienten eine Vermehrung der Serumtriglyceride häufiger vorkommt als eine Zunahme des Serumcholesterins. Diese Autorin bestimmte die Serumlipide bei 115 Infarktüberlebenden sowie bei einer Vergleichsgruppe von 321 anscheinend gesunden Personen verschiedenen Alters. Die Konzentration der Serumtriglyceride überschritt den Normalwert von 5,4 mVal/Liter bei den gesunden Männern vom 20. - 29. Lebensjahr in 5 % der Fälle, bei den Männern jenseits des 30. Lebensjahres in 38 % der Fälle, bei den Infarktpatienten aller Altersklassen jedoch in 82 % der Fälle. Demgegenüber fanden sich bei nur 47 % der Erkrankten über 260 mg% erhöhte Cholesterinwerte.
Bei den im Rahmen dieser Arbeit am Landshuter Krankengut erfolgten Untersuchungen der Neutralfette stellte sich bei 56,3 % der Infarktpatienten ein Triglyceridspiegel über 170 mg% heraus. Der Prozentsatz lag also etwa unter dem bei den erhöhten Cholesterinwerten (62,5 %).

) Phospholipide

Bei der Auswertung der Serumphosphatidwerte der Infarktpatienten ergab sich, daß 71,8 % der Werte im Normalbereich bis 280 mg% lagen. In dieser Fraktion war also der Prozentsatz der Patienten mit erhöhten Werten mit 28,2 % am niedrigsten.
Nach Wagener (92) ist die Phosphatidfraktion des Serums bei Arteriosklerosekranken ebenfalls in etwa dem gleichen Prozentsatz wie das Cholesterin erhöht.
Der Cholesterin - Phosphatid - Quotient steigt physiologischerweise während des Lebens auf über 1 an (62), da bei einer Zunahme des Cholesterins um 1 mg% sich die Phosphatide nur um 0,7 % erhöhten (73). Bei der Arteriosklerose liegt der Ch. - P. - Quotient deutlich über 1.

C) Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird an Hand der Literatur eine Übersicht gegeben über die Bedeutung der Serumlipide für die Infarktgenese: über die Pathologie des Infarktgeschehens, die Bedeutung der Serumlipide für die Klinik und ihre Auswirkungen auf Blut und Gefäße. Die Einflüsse der Lebensweise auf das Infarktrisiko werden diskutiert unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung. Ferner werden die für das Infarktgeschehen prädisponierenden Krankheiten aufgeführt.
Im zweiten Teil der Arbeit werden an Hand von 40 Probanden Normalwerte für Serumlipidfraktionen bestimmt und mit Ergebnissen der Literatur verglichen. Von 32 Infarktpatienten werden dann die Serumlipide bestimmt und die sonstigen Befunde dargelegt.

1) Die Geschlechtsverteilung liegt bei 27 Männern und 5 Frauen gleich 84,3 % : 15,7 %
2) Auf die Altersgruppe 61 - 65 jährigen Männer (37,0 %) fallen prozentual die meisten Infarkte.
3) Eine Vorverlagerung der Krankheit in jüngere Jahrgänge war nicht zu erkennen.
4) Unter den Begleiterkrankungen ragen anteilmäßig die Hypertonie mit 46,8 % und der Diebetes mellitus mit 18,7 % heraus.
5) Ein Übergewicht, bezogen auf Alter und Körperlänge, von mehr als 5 kg zeigten 51,8 % der Männer und 40 % der Frauen.
6) 46,8 % der Männer waren vor dem Infarkt starke Raucher, bei den Frauen fand sich keine Raucherin.
7) Bei 71,9 % der Infarktpatienten (Männer 74,1 %, Frauen 40,0 %) waren die Gesamtlipide im Serum über 850 mg% erhöht.
8) 62,5 % der Infarktpatienten (63 % der Männer, 60 % der Frauen) wiesen Cholesterinwerte über 270 mg% auf.
9) Erhöhte Neutralfettwerte über 170 mg% waren bei 56,3 % der Patienten (Männer 59,3 %, Frauen 40,0 %) zu finden.
10) Eine Erhöhung der Phospholipide fand sich nur bei 28,2 % der Infarktpatienten (Männer 26 %, Frauen 40 %).

Diese Befunde wurden mit gleichartigen Ergebnissen der Literatur verglichen. Es bestätigte sich die Erhöhung des Blutfettspiegels bei der Mehrzahl von Koronarsklerosefällen.

SCHRIFTTUM

(1) Albrink, M.J. et al.: The interrelationship of serum cholesterol and triglycerids in health and in coronary artery disease. American.J.Med. 31,4 (1961).

(2) Mc Allister, F.F. et al.: The acceleratin effect of muscular exercise on experimental atherosclerosis. Arch.Surg. 80,54 (1960).

(3) Bang, N.U., Cliffton, E.E.: Serum lipids and fibrinolytic factors. Thromb. Diath. haem. 4,149 (1959).

(4) Bansi, J. et al.: Die Häufigkeit der Herzinfarkte seit 1948. Med. Klin. 48,487 (1953).

(5) Böhle, E. et al.: Nahrungsfette und Stoffwechsel. Münchner Med. Wschr. 1165 (1964).

(6) Bryant, J. Wood, J.: Cigarettes-Smoking and Cardiovascular Diseases. Report by the American. Heart Assoc. Circulation 22,160-166 (1960).

(7) Buck, S. Rossiter, R.J.: Lipids of normal and atherosclerotic aortas.A. chemical study. Arch.Path., 51,224 (1951).

(8) Carlson, L.A.: Eine Methode zur Bestimmung der Triglyceride. Acta Soc. Med. Upsalien 64,208 (1959). Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma Dr.Heinz Haury.

(9) Chapman, C.B.: Exercise and heart disease, Therapeutic Notes, 15,1 (1967)

(10) Clawson, A. et al.: Incidence of fatal coronary disease in non-diabetic and in diabetic persons. Arch.Path. 48,105 (1949).

(11) Cumming, G.R.: Physical fittness and cardiovascular health. Circulation, 37,4 (1968).

(12) Von Daacke,HJ.: Normalwerte für Serumlipidfraktionen. Med.Klin. 62,4 (1967).

(13) Dawber, T. et al.: II) Coronary heart disease in the Framingham Study. American. J.Publ. Health, 47,4 (1957).

(14) Dieterle, P. et al.: Asymptomatischer Diabetes mellitus bei normalgewichtigen Hypertonikern. Dtsch.med.Wschr. 92,2376 (1967).

(15) Dock, W.: Why are men's coronary arteries so sclerotic? J. American.Med.Ass., 170,152-156 (1959).

(16) Doyle, J.T.: Etiology of coronary disease: Risk factors influencing coronary disease. Mod.Conc.Cardiov.Dis., 35,81 (1966).

(17) Eggstein, M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 1 (1966).

(18) Eggstein, M. Mammen, E.: Die Beziehungen zwischen Blutfetten und Blutgerinnung. Verh.dtsch.Gesellsch.inn.Med. 63,626 (1957).

(19) Fried, R. Hoeflmayer, J.: Erkennung von Fettstoffwechselstörungen. Klin.Wschr. 41,727 (1963).

(20) Friedmann, M. Uhley, H.N.: Management of coronary artery disease. Postgrad.Med., Sept.,155 (1967).

(21) Fullerton, H.W.: The relationship of lipaemia to thrombosis and atheroma. Proc. Nutr.Soc. 15,66 (1956).

(22) Fulton, J.: Essential lipaemia, acute gout, peripheral neuritis and myocardial disease in a negro man. Arch.Int.Med. 89,303 (1952).

(23) Gertler, M.M. et al.: The interrelationships of serum Cholesterol, cholesterol esters and phospholipids in health and in coronary artery disease. Circulation, 2,205-214 (1950).

(24) Glatzel, H.: Die Ernährung in der modernen Industrie gesellschaft, Hippokrates 37,841 (1966

25) Gordon, J.: A study of the endemiology of coronary disease, based on certificates of death. Med.Offr. 94,256 (1955).

26) Gregg, D.E.: The coronary collateral circulation in the etiology of myocardial infarction. In: T.N. James and J.W. Keyes (Eds.): The etiology of myocardial infarktion. Boston: Little,Brown and Co. (1963).

27) Hagen, H. Scheffler, H.: Zur Therapie des Herzinfarkts bei Diabetes mellitus. Ther.d.Gegenw. 96,134 (1957).

28) Hartmann, G. Wyss, B.: Die Hyperlipidämien in Klinik und Praxis. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien (1970).

29) Hartmann, G.:1 Ernährung und koronare Herzkrankheit. Münchn.med.Wschr. 22,1205 (1966).

30) Hasse, H.: Raucherfragen und Gefäßkrankheiten In: Ratschow, Angiologie S.615, Verlag Thieme, Stuttgart (1959).

31) Hauss, W.H. Böhle, E.: Über die Fettfraktionen im Blut bei Kreislaufkrankheiten, insbes. bei Herzinfarktpatienten. Dtsch.Arch.Klin.Med. 202,579-598 (1955).

32) Hegglin, R. Keiser, G.: Über Rauchen und Koronarerkrankungen. Schweizer med.Wschr. 83,53 (1955).

33) Hench, P.: The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortison or of pituitary adrenocorticotrop hormone. Arch.Int.Med. 36,1 (1952).

34) Henning, G.: Gicht und Hyperurikämie. Aus der med. wissenschaftl. Abt. Dr.Georg Henning, Chem.pharm.Werk GmbH Berlin (1970).

35) Hevelke, G.: Angiochem.Untersuchungen der Aorta zur Frage der Physiosklerose, Arteriosklerose und diabetischen Angiopathie. Dtsch.Arch.Klin.Med. 203,528 (1956).

(36) Heyden, S.: Der Fettstoffwechsel bei körperlicher Tätigkeit. Ärztl.Praxis 5,125 (1965).

(37) Hinkle, H. et al.: Emotional stress in the etiology of coronary artery disease. J.American. Med.Ass. 204,41 (1968).

(38) Hochrein, M.: Der Myokarinfarkt. Dresden und Leipzig (1945).

(39) Jacobs, A.: Zur Klinik des Herzinfarkts. Arch.für Kreislaufforschung, 29,88 (1959).

(40) Juergens, J. et al.: Arteriosclerosis obliterans. Circulation 21,188 (1960).

(41) Kagan, A. et al.: The Framingham Study. Study of coronary heart disease. Suppl.II, 52 (1962).

(42) Kershbaum, A. et al.: Effect of smoking and nicotine on adrenocortical secretion. J.American. Med.Ass. 203, 275 (1968).

(43) Kershbaum, A. et al.: Regular, Filter-Typ and modified cigarettes. J.American.Med. Ass. 201,545 (1967).

(44) Keys, A.: Diet and the epidemiology of coronary heart disease. American.Med.Ass. 164,1912-1919, (1957).

(45) Keys, A.: Mode of life and the prevalance of coronary heart disease. Minn.Med. 38,758 (1955).

(46) Knisely, M.H.: Annstated bibliographie on sludged blood. Postgrad.Med.J. 10,15 (1951).

(47) Kommerell, B.: Epidemiologie der Koronarsklerose und des Myokarinfarkts. D.M.J., Heft 13, S.403, Berlin (1962).

(48) Kommerell, B.: Prophylaxe des Herzinfarkts. Ärztl. Praxis 53 (1966).

(49) Kommerell, B. Berger, H.D.: Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse bei alimentärer Lipämie. Klin.Wschr. 37, 1029 (1959).

(50) Lasch, H.G.
Schimpf, K.: Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung. Dtsch.Arch.Klin.Med. 203,146 (1956).

(51) Leon, A.S.
Bloor, C.M.: Effects of exercise and its and its cessation on the heart and its blood supply.
J.appl.Phys. 24,485 (1968).

(52) Leupold, E.
Wieland, H.: Zur Diagnostik und Prophylaxe der Arteriosklerose. Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med. 64,614 (1958).

(53) Leupold, H.
Eberhagen, D.: Die ungesättigten Fettsäuren im menschlichen Blut. Klin.Wschr. 484 (1958).

(54) Leuthardt, F.: Lehrbuch der Physiolog.Chemie
13. Auflage, Berlin: Walter de Gruyter und Co. (1957).

(55) Mahler, R.F.: Insulin action on arterial tissue in relation to diabetes and atheroma. In: Diabetes mellitus. L.J.P.Duncan (Ed.) Baltimore: Williams and Wilkins and Co. pp. 41-45 (1966).

(56) Marks, H.: About atherosclerosis in adults. Human biology 28,217 (1956).

(57) Master, A. et al.: Acute coronary insufficiency and prognosis of angina pectoris. Observations in 1108 cases. Bull.N.Y.Acad.med. 17,1721 (1951).

(58) Mellinghof, K.: Die Gefäßspätschäden bei Zuckerkrankheit und ihre Problematik.
Med.Klin. 50,193-198 (1955).

(59) Miles, H.H.W.: Psychosomatic study of 46 young men with coronary artery disease.
Psychosom.Med. 16,455 (1954).

(60) Mittelmeyer, H.: Die obliterierenden Gefäßkrankheiten S.218, Verlag Urban/Schwarzenberg, München-Berlin (1959).

(61) Moore, N.: Some observations on the morbid anatomy of gout. St.Barth.Hosp.Rep. 23,289 (1941).

(62) Morrison, L.M. et al.: The phospholipid-cholesterol ratio as a test for atherosclerosis. Circulation 2,472 (1950).

(63) Myasnikow, A.L.: Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis. Circulation 17,99 (1958).

(64) Pearson, S.: Eine Methode zur Bestimmung des Serumcholesterins. Anal.Chem.25,813 (1953). Aus den wissenschaftl.Laboratorien der Firma Dr.Heinz Haury.

(65) Pell, S.: Myocardial infarction in a one-year industrial study. J. American.Med. Ass. 166,332 (1958).

(66) Perry, H. et al.: Studies on the control of hypertension VII. Mortality, morbidity and remissio during twelve years of intensive thera Circulation 23,958 (1966).

(67) Pezold, A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma. Springer - Verlag (1961).

(68) Pfleiderer, Th.: Phaenomenologie und Bedeutung der Lipidwirkung auf Thrombocyten. Fortschritte der Medizin, 15 (1967).

(69) Raab, W.: Fortschritte auf dem Gebiet der Koronarerkrankungen. Die Medizinische 1,1 (1957).

(70) Rabson, S. Helpern, M.: Sudden and unexspected natural death by coronary artery sclerosis. American.Health J. 35,635 (1949).

(71) Rau, H.: Zur Bedeutung der chron.Blutdruckerhöhung für die Entstehung und Schwere der Arteriosklerose. Klin.Wschr. 167 (1956).

(72) Rogan, T.J. et al.: Alimentary lipämia and blood coagulation. Circulation 23,55 (1961).

(73) Schaefer, L.E. et al: Serumphospholipids, genetics and environmental influences. Circulation 18, 1340-1347 (1958).

(74) Schettler, F.A.: Die Bedeutung fetthaltiger Makromoleküle für die Atherogenese. Medizin und Ernährung 5,32 (1964).

(75) Schettler, G.: Krankheiten des Wohlstands. Dtsch. med.Wschr. 87,24, 1221-1227 (1962).

(76) Schettler, G.: Lipidosen, S.609-778. In: Hdb.Innere Medizin. VII/2, Springer - Verlag (1955).

(77) Schettler, G.: Arteriosklerose. Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie. Verlag Thieme, Stuttgart (1961).

(78) Schettler, G.: Die Pathogenese der Arteriosklerose als Stoffwechselproblem.Ergebn.Inn. Med. Kinderheilk. 6,278 (1955).

(79) Schön, H.: Polyensäuren und ihr Einfluß auf die Blutlipide. Medizin und Ernährung 2, 268 (1961).

(80) Schön, H.: Zur Frage der Verwendung von Ölen in der diätetischen Therapie degenerativer Gefäßerkrankungen über den Wirkungsmechanismus. Med. Klin. 55,260 (1960).

(81) Schoenheimer, R.: Zur Chemie der gesunden und arteriosklerotischen Aorta. Über die quantitativen Verhältnisse des Cholesterins und der Cholesterinester. Z.f.Phys. Chemie 160,61 (1926).

(82) Schrade, W.: Über die Möglichkeit der alimentären Beeinflussung der Blutgerinnung. Inaugural-Dissertation, Bonn (1934).

(83) Schulze, G.: Das Lipoidsyndrom, - essent. Hyperlipämie. Ergebnisse Inn.Med.Kinderheilk., N.F. 10. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1958).

(84) Selig, A.: Chemische Untersuchungen atheromatöser Aorten. Z.f.Phys.Chemie 7,451 (1911).

(85) Silber, E. Katz, N.: Recent myocardial infarction. Circulation 7,445, New York (1953).

(86) Stein, E.: Der Myokardinfarkt. In Naegeli: Die thromboembolischen Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, S.387-489 (1955).

(87) Steiner, A. et al.: The abnormal serumlipid pattern in patients with coronary arteriosclerosis. Circulation, 5,605 (1952).

(88) Thannhauser, S.J.: Lipidoses.New York: Oxford University Press (1950).

(89) Travell, J.: Nicotine-Effects on normal and atherosclerotic rabbit-hearts. Fed.Proc. 16,341 (1957).

(90) Verband der Lebensvers. e.V. Bonn (Döring, H., Loddenkemper, R.): Statistische Untersuchungen über den Herzinfarkt. In: Z.f. Kreislaufforschung 51, 401-442 (1962).

(91) Virchow, R.: Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medizin. Frankfurt: Meidinger Son und Co. (1856).

(92) Wagener, H.: Laboratoriumsuntersuchungen bei Arteriosklerose. Dtsch. med.Wschr. 91,861-863 (1966).

(93) Waldron, J.M. et al.: The local and systemic effects of cream on blood coagulation: A physiological basis for early feeding in gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 17,360 (1951).

(94) Weinhouse, S. Hirsch, E.F.: Chemistry of atherosclerosis: lipid and calcium content of intima and media of aorta with and without atherosclerosis. In: Pezold, A.: Lipide ind Lipoproteide im Blutplasma Springer-Verlag (1961).

(95) Windaus, A.: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe-Seylers z. Physiolog.Chemie 67, 174 (1923).

(96) Witte, S. et al.: Über den Einfluß eines intravenös injizierbaren Fettpräparats auf die Blutgerinnung. Klin.Wschr. 40,459 (1962).

(97) Witte, S.: Beeinflussung der Blutgerinnung durch Nahrungsfett. Medizin und Ernährung, Sonderheft (1961).

(98) Witte, S.: Hämatologische Veränderungen bei Fettzufuhr. Medizin und Ernährung, Sonderheft (1963).

(99) Zimmermann-Meinzingen,O et al.: Die Altersgruppierung und dispositionelle Faktoren des akuten Myokardinfarkts. Wiener med.Wschr. 104,1007 (1954).

(100) Zeller, W. et al.: Fettstoffwechsel und Arteriosklerose. Praxis im Bild, Heft 1 (1967).

(101) Zollinger, H.U.: Pathologische Anatomie. Thieme, Stuttgart (1969).

Herrn Professor Dr. G. Landes möchte ich für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Anregungen und seine Kritik danken; meinen Dank auch Herrn Dr. Huzyk für seine Verbesserungsvorschläge.

L e b e n s l a u f

Geboren am 23.2.1947 als Sohn des kaufmännischen Angestellten Max Liebl und seiner Frau Therese in Landshut.

Dort Besuch der Volksschule von 1953 - 1957; anschließend Besuch des humanistischen Hans - Carossa - Gymnasiums in Landshut. 1966 Reifeprüfung.

1966 - 1972 Studium der Medizin an der Universität München. Ärztliche Prüfung im Sommer 1972.

Gerhard Liebl